

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 69 回会合議事録

1. 日時 平成 19 年 2 月 23 日（金） 15:14 ～17:05

2. 場所 委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品に係る食品健康影響評価について

- ・アミトラズ
- ・ジノテフラン
- ・トルトラズリル
- ・マルボフロキサシン
- ・フロルフェニコール

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、小川専門委員、渋谷専門委員、嶋田専門委員、鈴木専門委員、
津田専門委員、寺本専門委員、長尾専門委員、平塚専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会)

見上委員長、長尾委員、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、國枝評価課長、中山評価調整官、増田課長補佐、平野係長

5. 配布資料

資料 1 アミトラズを有効成分とするみつばちの寄生虫駆除剤（アピパール）の食品
健康影響評価について（案）

資料 2 アミトラズ動薬追加分

- 資料 3 ジノテフランを有効成分とする動物体に直接適用しない動物用殺虫剤（フラッシュベイト、エコスピード）の食品健康影響評価について（案）
- 資料 4 ジノテフラン動薬追加分
- 資料 5 トルトラズリルの食品健康影響評価について（案）
- 資料 6 マルボフロキサシンを有効成分とする牛及び豚の注射剤（マルボシル 2 %、同 10%）の食品健康影響評価について（案）
- 資料 7 マルボフロキサシンの食品健康影響評価について（案）
- 資料 8 フロルフェニコールの食品健康影響評価について（案）
- 資料 9 フロルフェニコールの諸外国における評価状況について
- 資料 10 農薬評価書 アミトラズ（案）
- 資料 11 農薬評価書 ジノテフラン（案）

6. 議事内容

〇〇〇 引き続きまして第 69 回「動物用医薬品専門調査会」会合を開催いたします。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第 69 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配布されておりますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料などの確認をお願いいたします。

〇事務局 では、議事に入らせていただきます。

本日の議事は「動物用医薬品に係る食品健康影響評価について」の 1 点でございます。

次に資料の確認をさせていただきます。

まずは、本日の議事次第。

委員の座席表。

委員名簿。

資料は 1～11 までございます。

まず資料 1 「アミトラズを有効成分とするみつばちの寄生虫駆除剤（アピパール）の食品健康影響評価について（案）」が 2 ページです。

資料 2 が「アミトラズ動薬追加分」、これも 2 ページほどです。

資料 3 が「ジノテフランを有効成分とする動物体に直接適用しない動物用殺虫剤（フラッシュベイト、エコスピード）の食品健康影響評価について（案）」。

資料 4 が「ジノテフラン動薬追加分（案）」。

資料 5 がトルトラズリルの食品健康影響評価について（案）」が 15 ページほどありまし

て、その後に要約が付いております。

資料 6 「マルボフロキサシを有効成分とする牛及び豚の注射剤（マルボシル 2 %、同 10 %）の食品健康影響評価について（案）」が 16 ページほどありまして、その後ろに要約が付いています。

資料 7 が「マルボフロキサシンの食品健康影響評価について（案）」が 16 ページほどあります。

資料 8 「フロルフェニコールの食品健康影響評価について（案）」が 10 ページほどあります。

資料 9 が「フロルフェニコールの諸外国における評価状況について」。

資料 10 が「農薬評価書 アミトラズ（案）」が 28 ページございます。

資料 11 が「農薬評価書 ジノテフラン（案）」となっております。

その他に参考資料 1 として、申請者提出の「マルボフロキサシン補足資料」と「マルボフロキサシン ADI」についての考察ペーパーが参考資料 2 です。

参考資料 3 として「アミトラズ動植物土壌及び水中における代謝分解経路」。

参考資料 4 が「ジノテフランの動植物等における想定代謝分解経路図」という形になっております。

そのほかに、マルボフロキサシン修正部抜粋というのがございまして、これがマルボフロキサシンとフロルフェニコールの修正部分の抜粋という形になっております。

不足の資料等ございますか。資料の確認について以上でございます。

〇〇〇 それでは、議題の 1 に入ります。

「動物用医薬品に係る食品健康影響評価について」です。まず事務局から説明をお願いします。

〇事務局 それでは、御説明いたします。まずは資料 1 と資料 2 を御覧ください。

アミトラズを有効成分とするみつばちの寄生虫駆除剤（アピパール）の食品健康影響評価について」になります。こちらにつきまして、かなり以前になりますが、複数の調査会にまたがる物質については、先行する調査会の評価書（案）を踏まえて、もう一方の調査会が確認するという手順で御検討いただくということになっていたところですが、これに該当するものということになります。主剤のアミトラズにつきましては、農薬専門調査会で先行して審議されておりました、ADI の案が示されております。動物用医薬品専門調査会におきましては、主として動物用医薬品製剤として提出された資料、資料 2 の動薬の追加部分というものになりますが、こちらについて御確認いただき、これらが ADI に影響する

ようなものでなければ、アミトラズについては両調査会から、アピバールにつきましては動物用医薬品専門調査会から、それぞれ食品安全委員会に報告させていただきたいと思えます。

資料 1 を御覧ください。

「アミトラズを有効成分とするみつばちの寄生虫駆除剤（アピバール）の食品健康影響評価について（案）」になります。

まずアミトラズでございますが、1970 年代初頭に開発された殺虫剤ということで、動物用医薬品としては、国内ではイヌのマダニ駆除として使用されているということでございます。

農薬でも使用されているということでございます。

国外におきましては、動物用医薬品として EU 諸国、中東、南アフリカ、アルゼンチン、ニュージーランド等、農薬として米国、EU 諸国等々で使用されているということです。アピバールですが、主剤はアミトラズ。

「効能・効果」はみつばちの寄生ダニの駆除ということです。

「用法・用量」ですが、巣箱 8 枚の標準みつばち巣箱当たり 2 枚、これが 1 枚当たり 500mg 付いているわけなのですが、これを懸垂するという方法でございます。使用期間は 6 週間以内。本剤を投与されたみつばち群のプロポリス、ローヤルゼリー、蜂体は食用にしないこととされております。

安全に関する知見としましては、国外における評価としましては、JMPR で ADI 0.01mg/kg 体重/日。EMEA では 0.003mg/kg 体重/日、EPA では 0.00025mg/kg 体重/日の cRfD が設定されております。

国内におきましては、平成 14 年に厚生労働省において 0.0025mg/kg 体重/日の ADI が設定されておりますが、その後暫定基準が設定されたということに伴って、新たに食品健康影響評価が求められております。

「4. 食品健康影響評価について」でございますが、本剤の主剤でありますアミトラズにつきましては、はちみつに対して算定基準値 0.2ppm が設定されていることから、詳細な毒性評価を別添のとおり実施したということで、農薬専門調査会で ADI が設定されておりますので、その値を記載しておりますが、評価結果につきましては、簡単に紹介させていただきたいと思えます。

これは資料 10 になっておりまして、事務局から御説明をお願いします。

○事務局 それでは、後ろに付いております資料 10 につきまして、農薬評価書（案）につ

いて、簡単に御紹介させていただきます。

まず、5 ページ目を御覧ください。

「評価対象農薬の概要」としまして、1 番目ですが、用途は殺虫剤ということでございます。構造式が下に載っておりますが、開発の経緯が 7 として載っております。

2 行目に「薬剤にダニが接触することで効力を発揮する。作用機構は、オクトパミンレセプターに作用して、cAMP の過剰生産を引き起こし、リン酸化と脱リン酸化のバランスを乱すと考えられている」というものでございます。

6 ページ「毒性等に関する科学的知見」としまして、今回用いましたデータ、資料がこちらに載っております。農薬抄録、JMPR レポート、米国 EPA レポート、Health Canada レポート、豪州 APVMA レポートに基づきまして、知見を整理しております。

具体的な中身につきましては、時間の関係もございまして、21 ページに基づきまして、御紹介させていただきます。

21 ページ「III. 総合評価」がございまして、まず動物体内運命試験の結果、経口投与されたアミトラズは動物体内で速やかに代謝、排泄された。主要排泄は尿中であり、残りは糞中に排泄されております。

残留が比較的高かったのは、肝や皮膚、眼などでございました。

主要代謝物は、参考資料の 3 に代謝分解経路図というのがございまして、これにあります右の下の方と左の方なのですが、B と G と H がございまして、

21 ページに戻っていただきますと、植物体内運命試験の結果、果肉への移行は少なく、主要代謝物は B 及び C であったということでございます。

アミトラズ及び代謝物 B の作物残留試験で、こちらが 27 ページの別紙 3 に載っておりますが、アミトラズの最高値は最終散布 21 日後に収穫したなつみかんであり、代謝物 B の最高値は最終散布 14 日後、及び 28 日後に収穫した温州みかんでございました。

以上、各種運命試験及び残留試験結果から農産物の暴露評価対象物質をアミトラズ及び代謝物 B と設定しております。

各種毒性試験の結果につきましては、22 ページ、23 ページ、24 ページに載っております。こちらから本剤の影響として中枢神経系に対する軽度の抑制が認められ、イヌで最も感受性が高いことが示唆されております。

催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雌マウスでリンパ細網細胞系腫瘍、及び肝腫瘍の発生頻度が増加したが、明らかな毒性を示した高用量でのみで認められ、また、遺伝毒性が認められな

いことから、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

なお、本剤の評価は限られたデータ、あるいは GLP 規制前のデータを用いざるを得なかったが、評価には支障がないと判断されております。

そこで、農薬専門調査会では、各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた 2 年間の慢性毒性試験の 0.25mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.0025mg/kg 体重/日を一日摂取許容量、ADI と設定しております。

農薬評価書（案）の概要は以上でございます。

○事務局 次にまた資料 2 を御覧いただきたいと思っております。

「アミトラズの動薬追加部分」になっております。農薬の評価書（案）には、同様な知見がないものが動物用医薬品の開発の中で幾つか検討されておりますので、その部分を追加するというところでございます。

まず 1 ページの動薬追加文、「マウスにおける投与試験」ということでございます。マウスにおきましては、投与後 24 時間で総放射量の 86% が排泄されて、尿中排泄率は 62% というところで、96 時間までには完全に排泄されて、尿中排泄率は 72% であったというところでございます。

最も高濃度に分布した組織は肝臓、副腎、眼ということで、最も低濃度に分布したのは骨と筋肉であったというところでございます。

「豚における投与試験」ということで、単回局所投与を行っております。投与 60 時間に総放射量の 7% が排泄物中に検出された。大半の組織中濃度は 0.05ppm 未満であったというところでございます。

ミツバチにおける投与試験を行っております。1 枚懸垂群と 2 枚懸垂群ということで、1 枚懸垂群というのが用法・用量にのっとった量で、2 枚懸垂群というのは、2 倍量を使った群と理解していただければと思っております。

1 枚懸垂群につきましては、はちみつではすべて、蜜蝋では懸垂終了 7 日以降のすべて、虫体では懸垂終了後 21 日以降のすべてで検出限界未満。はちみつであれば 0.01 μ g/g、蜜蝋と虫体に関しては、0.05 μ g/g 未満であったと。

2 枚懸垂群につきましては、はちみつにつきましては、懸垂開始後 21 日、それから懸垂終了後 7 日、16 日に検出されておりますが、21 日以降にはすべてが検出限界未満というところでございます。

蜜蝋につきましては、懸垂後 28 日で検出されております。

虫体につきましては、懸垂終了後検出されたものもありますが、28日後にはすべてが検出限界未満になっております。

蜂児につきましては、懸垂開始後21日にはすべてが検出限界未満ということでございます。

本試験において検出された加水分解物ということで、これは先ほどの代謝物Bに当たるものでございますが、この代謝物Bにつきましては、はちみつにおいて最高濃度で $0.02 \mu\text{g/g}$ 、アミトラズ換算ですと、 $0.04 \mu\text{g/g}$ ということでございます。

同様に蜜蝋での換算値は $0.49 \mu\text{g/g}$ ということでございます。

同じ試験がもう一か所別のところで実施されております。蜂の数とかその辺が多少違ってはおりますが、同じ方法で実施している試験でございます。

1枚懸垂群につきましては、はちみつですべて、蜜蝋では懸垂終了後14日以降のすべて。虫体では、懸垂終了後21日以降すべてが検出限界未満ということでした。

2枚懸垂群につきましては、はちみつではすべてで検出限界未満、蜜蝋では検出されてはいますが、28日後にはすべてが検出限界未満。虫体では検出もされましたが、21日以降はすべてが検出限界未満ということでございました。

代謝物Bにつきましては、はちみつにおいては残留が認められず、蜜蝋で検出された最高濃度 $0.27 \mu\text{g/g}$ 、アミトラズ換算では $0.49 \mu\text{g/g}$ ということでございました。

マウス、それから豚、ミツバチにおける代謝残留試験について追加するというので、これらについて御確認いただき、問題ないようであれば、アミトラズの評価書(案)に追記しまして、ADIについては 0.0025mg/kg 体重/日を採用するというので御了承いただければと思います。

なお、資料2の残留試験結果から、資料1の2ページ目の「なお書き」の部分、「なお、本製剤が適切に使用される限りにおいて、暫定基準値を超えないことは残留試験により確認されているという」という記載をさせていただいております。御確認、御検討をお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。アミトラズを有効成分とする寄生虫駆除剤でございますが、既に農薬専門調査会で審議が済んでおりまして、ADI設定もされているのですが、今回みつばち用の剤という形での申請がなされたということで、資料2にあるようなマウスにおける投与試験、豚における投与試験などの代謝の試験、それからミツバチにおける投与試験というデータが追加されてきているということでございます。

このようなデータを見た上でADIに影響するかどうか。その辺の御審議をさせていただ

て、最終的に ADI として既に 0.0025mg/kg 体重/日とすることか確認されておりますが、これでよろしいかどうか御審議をしていただくということになります。

まず、資料 2 でございますが、「アミトラズ動薬追加分」についての御審議をお願いしたいと思いますが、今回から御参加いただいております〇〇先生からコメント何かございますか。

〇〇〇 先ほど御紹介いただきました東京薬科大学の〇〇でございます。不慣れですが、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局から御説明いただきましたが、私もデータ等を拝見させていただきました、2 点ほど修正点がありました。

1 つは、もう修正されていますが、私が以前にいただいたのでは、2 ページ目にありますセイヨウミツバチに対するところで、虫体となっていたのが蜜蝋ということ。それから代謝物 B という記述がありませんでしたが、これが記入されているということで、大変わかりやすくなっていると思います。また、データについては、確認させていただきましたが、特に問題は見当たりませんでした。

ただ、1 点確認をしていただきたいのですが、豚における投与試験の ^{14}C の標識アミトラズ 18mg/kg/体重と書かれているのですが、これは体重換算ではなくて、18mg を豚に対して局所投与したという記載であったかと思うのですが、その点確認をしていただければ結構だと思います。

以上です。

〇〇〇 mg/kg 体重ではないということですか。「/kg 体重」を削除するということですか。

〇〇〇 削除していただくことになるのではないかと思います。

〇〇〇 事務局よろしいでしょうか。

〇事務局 確認した上で、そのように対応させていただこうと思います。

〇〇〇 そうしますと、追加された知見から ADI に影響するというものではないということでしょうか。

〇〇〇 大勢に関しては、〇〇先生がおっしゃられた話で私もよいと思うのですが、今日配られた参考資料 3 の代謝マップ、その中に話があった A から B というミツバチの代謝産物などが書かれているのですが、その並びで C と D というのがあって、実はこれは農薬専門調査会で少クレームが付いておりまして、この D というのが A からは直接はできないのではないかと。C が更に E に変わって、C と E が縮合する形で D ができるのならわかる

がという議論がありまして、実は抄録をなおすという話になっているのです。抄録をなおす前の資料が来たのでこれになっていますが、正確には今言ったような形に変わるものと御理解ください。それだけです。

〇〇〇 抄録は変わっているのでしょうか。

〇〇〇 抄録は今後、変わります。

〇〇〇 ほかにございますか。

〇〇〇 御説明いただいたところで、豚の局所投与と書いてあるのですが、局所投与というのはどんな投与ですか。皮下注とか。

〇〇〇 topical な。

〇〇〇 塗布ですね。この表現でよろしいですか。塗布か添付か。

〇〇〇 添付がよろしいと思います。

〇〇〇 添付だと張り付けることになりましたが。

〇〇〇 塗布です。

〇〇〇 塗布ですね。

〇〇〇 そうすると、単回局所投与というところは、どのようにしたらよろしいですか。

〇〇〇 単回塗布し、です。

〇〇〇 単回塗布し、でよろしいですか。事務局よろしいですか。

〇事務局 はい。

〇〇〇 ほかにございますか。代謝のデータ、追加データについてコメントがないようですので、ADI ですが、既に農薬専門調査会で ADI0.0025mg/kg 体重/日となっておりますが、これについては御確認いただけでしょうか。先ほど事務局から、アミトラズの農薬評価書の 21 ページに「総合評価」が載っておりますが、このような方向性で農薬専門調査会は評価したということになりますが、問題点か何かございますか。

マウスで肝腫瘍、あるいはリンパ/細網系の腫瘍が増えているが、非遺伝毒性のメカニズムであるということで、ADI 設定ができるということですね。

発がん性の専門の先生方よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

〇〇〇 ありがとうございます。それでは、アピバールの食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、アミトラズの食品健康影響評価については、ADI として 0.0025mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられるということでもよろしいでしょう。

(「はい」と声あり)

〇〇〇 ありがとうございます。それでは、ただいまの審議結果に基づきまして、私が事務局の協力を得まして、資料1、2及び10を基にした報告書を作成しまして、各専門委員に御意見などを求めた上でとりまとめたいと思います。よろしくお願ひしたいと思ひます。事務局は作業をお願ひします。

〇事務局 わかりました。本日御意見をいただきました内容につきまして、座長の指示をいただきながら、事務局で評価書の内容を修正しまして、各専門委員の先生方に御確認いただきたいと思ひますので、よろしくお願ひします。

評価書につきましては、委員会に報告した後、意見情報の募集の手続をいたします。寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきますので、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思ひますので、よろしくお願ひいたします。

〇〇〇 それでは、次の資料を説明お願ひいたします。

〇事務局 それでは、御説明いたします。次は資料3と4です。

「ジノテフランを有効成分とする動物体に直接適用しない動物用殺虫剤（フラッシュベイト、エコスピード）の食品健康影響評価について（案）」になります。

こちらにつきましては、農薬専門調査会で、これも同様に審議が先行して行われておりまして、ADIの（案）が示されております。

資料3を御覧ください。

「ジノテフランを有効成分とする動物体に直接適用しない動物用殺虫剤（フラッシュベイト、エコスピード）の食品健康影響評価について（案）」になります。

まずジノテフランについてですがテトラヒドロフリルメチル基を有する殺虫剤ということで、国内では動物用医薬品としての使用はありませんが、2002年4月殺虫剤として農薬登録がなされているということでございます。

国外では米国で猫用のスポットオン剤が使用されている。農薬としては米国、韓国、タイ等で使用されているとのこと。

「2. フラッシュベイト、エコスピードについて」ですが、この両者は同一製剤です。主剤はジノテフランで畜・鶏舎内とその周辺のハエの成虫の駆除に使われます。

「用法・用量」ですが、畜・鶏舎内及び周辺のハエ成虫の発生または生息する場所に、畜・鶏舎内外の床面積100 m²に対して10g、ジノテフランは2g入っておりますが、それを100-400mLの水に溶かした溶液を壁、柱に塗布する。または、壁、柱等に噴霧塗布する

ということになっております。

安全性に関する知見ですが、JECFA 等の国際期間、EMEA、FDA における評価は行われておりませんが、EPA では 0.02mg/kg 体重/日の cRfD が設定されておりまして、食品安全委員会におきましては、平成 17 年 6 月に 0.22mg/kg 体重/日の ADI が設定されております。更に今般、平成 18 年 9 月に農薬の適用拡大、同年 11 月に動物用医薬品としての承認申請に伴って、それぞれ食品健康影響評価を求めたということで、別紙のとおり評価をしたということで、農薬専門調査会で ADI が設定されておりますので、その値を記載しておりますが、評価結果につきましては、簡単に紹介させていただきます。資料は 11 になります。これにつきましては、事務局から説明させていただきます。

○事務局 それでは資料 11 の農薬評価書（案）でございます。

まず 7 ページ目「評価対象農薬の概要」としまして、まず「用途」でございますが殺虫剤ということです。

6 番目として構造式がありまして、「7. 開発の経緯」がございます。

ジノテフランは、テトラヒドロフリルメチル基を有する殺虫剤ということで、ニコチン性アセチルコリンレセプターに対する結合親和性は低いにもかかわらず、電気生理学的にはアゴニスト作用を示す特長を有する。我が国では稲や野菜、果実などで登録されておりまして、海外では米国、韓国で登録が取得されているということでございます。

具体的な評価の内容につきましては、時間の関係がございますので、44 ページの「総合評価」に基づきまして、御紹介させていただければと思います。

これは農薬抄録を中心に評価されております。ラットを用いました動物体内運命試験が実施されておりまして、こちらにありますように、排泄は速やかであったということでございます。

主な排泄経路は尿中でありまして、組織内濃度は胃、腎臓、腸管、膀胱で高かった。尿中に排泄された放射能の大部分はジノテフランであり、主要代謝物は御覧の 3 つであったということで、どれかと言いますと、参考資料の 4 に載っておりますが、参考資料 4 のジノテフランの動植物等における想定代謝分解経路図、こちらの右の上の方と下の方と、右端の抱合体の下に載っているものがこの 3 つに該当します。

糞中からはジノテフランがわずかに検出され、代謝物として MNG、446-D0-Ac などかわずかに検出されたということで、この 2 つ代謝物については、同じ参考資料 4 の右の上の方の抱合体と真ん中の下に載っております。あと水稻やナス、キャベツなどを用いた植物体内運命試験が実施されておりまして、可食部等への移行はわずかであったということで

ございます。

主要代謝物としまして、UF、DN、MNG などが認められております。これは参考資料 4 で言いますと、左の上の方と左の真ん中辺と、一番下の真ん中の 3 つになります。

主要代謝物の代謝試験の結果から UF、MNG は植物体で代謝され減衰し、UF については保護体を生成した。DN の代謝は減衰が緩慢でありまして、また、土壌から植物体には吸収されなかったということでございます。

土壌中運命試験等は割愛させていただきまして、下から 3 行目から作物残留試験の結果が載っております。稲、果樹及び野菜を用いてジノテフラン及び代謝物 MNG、UF、DN を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、ジノテフランの最大残留値は御覧のように、こちらとしまして、普通程度でございまして、日数が経ちますと、45 ページの上にはいきませんが、減衰したということでございます。

代謝物、MNG、UF、DN は多くの作物ではほとんど検出限界以下であったということでございます。

ホルスタイン種の泌乳牛を用いて、7 日間連続経口投与による乳汁試験が実施されまして、乳汁からこれらの物質は検出されなかったということでございます。

以上、各種試験結果から農作物中の暴露評価対象物質をジノテフラン、親化合物のみと設定しております。

続いて 47 ページの表 31 に各種毒性試験の結果が載っております。発がん性や繁殖に対する影響等は見られなかったということございまして、また、催奇形性も認められなかったということでございます。

40 ページ以降ですが、遺伝毒性の試験の結果が載っております。ジノテフラン原体や代謝物、共に遺伝毒性は認められなかったという結果となっております。

46 ページに戻っていただきますと、ウサギの発生毒性試験において認められました神経毒性症状と疑われる所見につきましては、一般薬理試験において動物の中樞神経抑制作用と自律神経興奮作用が示唆されてございまして、これらの結果と矛盾ないと考えられた。しかし、動物代謝試験の結果から、ジノテフランが速やかに代謝を受けて排泄されることが示されており、蓄積効果による毒性症状の持続はないと推察された。また、認められた神経毒性を示唆する所見はいずれも ADI 設定の無毒性量よりもはるかに高用量でしか観察されなかったとしております。

ADI についてその後触れてございまして、イヌの 90 日間亜急性毒性試験において、雌で 5 8mg/kg 体重/日未満と、無毒性量が設定できなかったが、より長期のイヌの慢性毒性試験

の雌の毒性量が 22mg/kg 体重/日と求められており、この値を ADI 設定の根拠に採用することは妥当であると判断しまして、次の 47 ページの下にありますとおり、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.22 を一日摂取許容量、ADI と設定したということになっております。

農薬の評価書の説明は以上でございます。

○事務局 次に資料 4 を御覧いただきたいのですが、「ジノテフランの動薬追加分（案）」になっております。さきの農薬の評価書（案）には同様の知見がないものが、動物用医薬品の開発の中で幾つか検討されておりますので、その部分について追加いたしました。

1 つは、鶏卵中の移行残留試験ということで、産卵鶏 20 羽にジノテフランを 14mg/羽の濃度で直接単回噴霧して、血液、鶏卵をそれぞれ 10 羽から採取しまして、血漿、卵黄及び卵白中の濃度を測定しております。その結果、血漿、卵黄、卵白中濃度は投与後 1 日以降、いずれも検出限界未満であったということです。

それから、泌乳牛 3 頭にジノテフランを 200mg /頭の濃度で直接単回噴霧して、血液、乳汁を採取した試験をしております。血漿中濃度は投与後 1 日以降、乳汁濃度は投与後 12 時間以降、それぞれ検出限界未満であったということでございます。

基本的にはこの薬は直接動物には適用しないのですが、最悪のケースを考えて一応こういう試験が実施されているということでございます。

こういったことを踏まえて、また資料 1 の最後になりますが、ジノテフラン 0.22mg/kg 体重/日。なお、本剤につきましては、動物体に直接適用されない、常温、常圧下ではほとんど揮発しないということが考えられることから、これを動物が吸入し暴露することも考えにくい。臨床用量の 5 倍以上を鶏、牛に直接噴霧した場合にも、血液、鶏卵、乳のいずれからでもジノテフランは検出されないことが確認されている。

こういったことから、本製剤については、適切に使用される限りにおいて、製剤に含まれる成分が食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられるということをお書きで追記しております。

これらの内容について御確認いただきまして、問題ないようであれば、ジノテフランの評価書（案）に追記しまして、ADI については 0.22mg/kg 体重/日を採用することが御了承いただければと思います。御確認、御検討をお願いしたいと思います。

○○○ ありがとうございます。ジノテフランを動物用殺虫剤ということで、動物体には直接適用しない形で投与するという剤でございますが、既に農薬として ADI が設定されております。今回は最悪のケースを考えて、鶏と牛に対してこの製剤を噴霧して、その代

謝試験のデータが追加データとして資料4に記載されているということでございます。この追加資料についてまず御確認いただいた上で追加された知見からADIに影響を及ぼすかどうかについて御検討いただきたいということでございます。

まず、資料4につきまして、代謝についてのデータですが、これにつきまして、〇〇先生からコメントがございましたら、お願いいたします。

〇〇〇 特にはございませんが、追加されている資料、残留試験についてですが、著しい残留性は認められないという記載どおりだと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。ほかにこのジノテフランの動薬追加分について何かコメントございますか。

なければ、先ほど事務局から御説明いただきましたが、最終的に農薬評価書の48ページに最終のADI設定の根拠と安全係数などが載っておりますが、御確認いただけましたでしょうか。発がん性もないということでございますので、ADIは設定できるということですね。どなたか御質問ございますか。

よろしいでしょうか。それではまとめさせていただきたいと思います。

「フラッシュベイト、エコスピードの食品健康影響評価について」は、本調査会において審議を行った結果、ジノテフランの食品健康影響については、ADIとして0.22mg/kg体重/日を採用することは適当であると考えられるということでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

〇〇〇 ありがとうございます。それでは、これに基づきまして、報告書を作成したいと思います。事務局、作業をよろしくお願いいたします。

〇事務局 わかりました。本日御意見をいただいた内容については、座長の指示をいただきながら、事務局で評価書の内容を修正しまして、各専門委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしく申し上げます。

評価書につきましては、委員会に報告後、意見情報の募集の手続をいたします。寄せられた意見へ対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じまして、改めて調査会に諮りたいと思いますので、よろしく申し上げます。

〇〇〇 それでは、次の資料について説明を事務局からお願いいたします。

〇事務局 それでは、次は資料5「トルトラズリルの食品健康影響評価について(案)」になります。

こちらにつきまして、昨年12月までの調査会で毒性試験については検討が済んでおります。薬理試験の確認と最後の食品健康影響評価についての部分が残っておりますので、こ

ちらについての御審議をお願いいたしたいと思っております。

まず 12 ページに薬理試験が書いてあります。まず中枢神経の作用でございますが、ヘキソバルビタール睡眠、中枢性協調能などを見ておりますが、100mg/kg までの経口投与で A DI は認められておりません。

平滑筋に対する作用でございますが、摘出気管におきましては、10 のマイナス 5 乗 g/mL ではヒスタミン及びロイコトリエン D4 による収縮を低下させたということです。

呼吸循環器系の作用でございますが、一過性の血圧上昇などが 100mg/kg で認められた。30mg 以下ではこれらは全然認められないということでございます。

消化器系に対する作用でございますが、腸管輸送能、胃忍容性（ラット；損傷測定）におきましては、8 mg/Kg までの用量の経口投与で影響は及ぼさなかった。

胃酸基礎分泌におきましては、8 mg/Kg の用量の十二指腸内投与で影響を及ぼさなかった。

血液系への影響としましては、ここに書いてあるようなトロンボエラストグラフ、Ht、H g 等について実施されておりますが、100mg/Kg までの経口投与では影響は認められなかった。

「その他」としまして、尿排泄への作用を見ておりますが、30mg/kg までの濃度での影響は認められなかった。

血糖値、血清トリグリセライド値（ラット）、耐糖能などにつきましては、100mg/Kg までの経口投与では影響は認められなかった。

それから、抗アレルギーにおきましては、100 μ g/mL までの濃度では影響は認められなかったとしております。

代謝物であります T スルホンにつきましても、調べられておまして、まず「一般症状及び行動」ですが、Irwin の多次元観察法におきまして、100mg/kg 体重までの経口投与では一般症状及び行動に著変は認められなかった。

それから、オープンフィールドテストにおいて、100 mg/kg 体重の経口投与で立ち上がりの頻度が一過的に増加した。

中枢神経への作用ですが、ヘキソバルビタール睡眠、抗痙攣作用、鎮痛作用、カタレプシーにおきましては、100mg/Kg までの経口投与で影響は認められなかった。

中枢性協調能におきましては、100mg/kg 体重の経口投与でバランス保持時間の一時的な短縮、体温測定においては、一時的な軽度の低下が認められた。

平滑筋に対する作用につきましては、 $1 \times 10^{-5} \sim 10^{-8}$ mol/L の濃度では影響は認められな

かった。

それから、呼吸循環器系の作用につきましては、自発呼吸、気道抵抗などにつきましては、100mg/kg までの静脈投与では影響は認められなかった。

30mg/kg 体重で一過性の TPR の低下が認められた。これに対応して心拍数などの一過性の増加が認められております。

それから「消化器官系に対する作用」ということで、腸管輸送能については、100mg/kg での濃度の経口投与では影響を及ぼさなかった。胃忍容性においては、30mg/kg 以上の濃度の経口投与で病変が認められた。

胃酸基礎分泌においては、100mg/kg までの用量の十二指腸内投与で影響は及ぼさなかった。

「血液系への作用」ですが、100mg/kg 体重の経口投与で弱い血小板凝集の抑制が認められたが、ほかには影響は認められなかった。

「その他」としまして、神経筋収縮におきましては、100mg/kg の経口投与で神経を介した間接直接刺激による収縮に影響は認められなかった。

尿排泄ですが、100mg/kg までの濃度では影響は認められなかった。

血糖値、血清トリグリセライド値（ラット）におきましては、絶食ラットでは、100mg/kg までの経口投与で影響は認められなかった。耐糖能については、10mg/kg 以上の経口投与で血糖値の上昇が認められたとされております。

以上が薬理試験の部分でございます。まずこの部分について御確認いただければと思います。

〇〇〇 薬理試験と、最後のとりまとめ部分が残っているということで、まず薬理試験の内容についてコメントをいただきたいということでございますが、これも〇〇先生、よろしくをお願いします。

〇〇〇 私、実は薬理の専門家ではありませんので、できれば御意見をちょうだいしたいと思うのですが、いただきました資料と内容について確認させていただきました。特に 100mg/kg という高投与量で幾つか所見が見受けられているようでございますが、それ以外特に著しい影響はないという判断させていただきました。

簡単ですが、以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。ほかにこの薬理のところでございますか。

〇〇〇 質問があります。13 ページの T スルホンの一般症状なのですが、その文章の 2 番目「著変は認められなかった」というのですが、ほかのところでは「影響は認められな

かった」となっているのですが、ここだけ「著変」になっているので、ちょっと気になりました。

〇〇〇 私も調べてみないとわかりません。

〇〇〇 やはり影響のない濃度を書いていた方がよろしいのではないかと思います。

〇事務局 non significant effect という表現があります。

〇〇〇 それでは、「影響は認められなかった」でよいのではないですか。

〇〇〇 同じ言葉にしましょうか。

ほかにございますか。なければ食品健康影響評価についての記載に移りたいと思います。

〇〇〇 前の代謝で幾つか気がついたところがあるのですが。

〇〇〇 ここで申し上げていただけますでしょうか。

〇〇〇 いただきました資料で毒性試験の代謝を拝見させていただいたのですが、その中で2、3確認をしていただければというところがございます。

2 ページが、ラットにおける投与試験の6行目の血漿中濃度のCmaxは雌雄、36、25が逆ではないかと思います。雌が25で雄が36ではないですか。

順不同で恐縮ですが、ラットの¹⁴C標識体投与量は25ではなくて、20ではないかと思っています。

ずっと下がりにまして、同じページなのですが、38行目です。ケージに対する付着量が10%弱というのは1.3の間違いではないかと思っています。

3 ページ目、子ブタに対する投与についてですが、4行目「トルトラズリル、Tスルホキシド、Tスルホンをそれぞれ単回投与」と書いてありますが、これはトルトラズリルだけではないと思うのですが、代謝物の投与はしておらなかったと思います。

それから、9行目でT_{1/2}なのですが、10.3と16.9ではないかと思っています。

ずっとこのページを下りにまして、40行～41行目になりますが、Cmaxの雌ですが、非常に細かいのですが、35.9ではなくて、35.8だと思っています。

次のページにいきまして、これは変換ミスだと思うのですが、30行目の「資料」が「試料」の変換ミスだと思います。

以上でございます。

〇〇〇 事務局で確認を行った後、訂正をお願いいたします。

〇事務局 ありがとうございます。確認いたします。

〇〇〇 6ページの「イヌを用いた13週間の亜急性毒性試験」なのですが、最高用量が13.5mg/kgの投与で、19行目に1例が死亡しているということなので、4頭で始めている

のですが、28行目で最高用量のところ「4/4例」ではなくて、「3/3例」で、「未成熟な精巣」でも、最終的に検討できたのは3例中の2例になると思いますので、そちらも訂正をお願いします。

〇〇〇 事務局、よろしいですか。

〇事務局 確認して訂正いたします。

〇〇〇 もう一つ、8ページのラットの内分泌の影響なのですが、31行目で、プロゲステロンの濃度の低下というのが見られておりませんでした。有意ではないということなので、LH、エストロゲンの低下という形にしてください。32行目なのですが、この文言は〇〇先生とも検討していただきたいと思うのですが、「プロゲステロン、プロラクチン」という言葉がよいのか、「ホルモン値の変動」という言葉で全体を反映するような言葉にした方がよいのかと私は思うのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 いかがですか、〇〇先生。

〇〇〇 確認します。ホルモンですと、あまりに漠としてしまうので、きちっと書き込んでいて、低下でも有意でなくても、傾向があれば、それで言えることもございますので、確認したいと思います。今はデータがないので。

〇〇〇 事務局、これはどういたしますか。確認していただく時間を取ってよろしいでしょうか。

〇事務局 ADIの設定とかに影響するかどうかというの。

〇〇〇 ADI設定には関係ないと思います。

〇事務局 そうであれば確認した上で最終報告になるかなと思いますので、確認していただければと思います。

〇〇〇 わかりました。ほかにございますか。

〇〇〇 ついでなのですが、8ページの最後の2行なのですが、「さらに *in vitro* でヒトのエストロゲン受容体及びアンドロゲン受容体にトルトラズリル及びTスルホンは作用しないことから、ヒトに同様の影響を起こすことはないものと考えられる」というのは、必ずしもこれは機序がわかっておりませんので、ホルモン受容体との相互作用がなくても、ホルモン影響は起こり得ることは最近よく知られている現象ですから、この文章は変えた方がよいのではないかと思います。

〇〇〇 *in vitro* のデータはあるわけですが、それが *in vivo* に外挿はそう簡単にはできないということですか。そうすると、この文章は適切ではないですね。どうされますか。

〇〇〇 「作用しない」で切る。

〇〇〇 「作用しない」フルストップで、「ことから」以下は取ってしまう。

〇〇〇 これは食品健康影響評価についてもそういう記載がありますから、適切に修正した方がよろしいかと思えます。

〇〇〇 15 ページには、6 行目、7 行目に「作用しないことから」と断定していますね。「ヒトに同様の発がん影響を起こすことはないものと考えられる」ということを思うと、8 ページは「作用しない」というところで切っておいてもよいですね。では、そのようにさせていただきます。

ほかにありますでしょうか。ないようでしたら 14 ページの「3. 食品健康影響評価について」に入りたいと思いますが、事務局、説明をお願いします。

〇事務局 それでは、14 ページを御覧ください。

まず、生殖発生毒性ですが、生殖発生毒性については、トルトラズリルについてラットの 2 世代繁殖試験、ラット、ウサギの催奇形性試験、T スルホンについてはラットの催奇形性試験が実施されている。いずれも催奇形性は認められなかった。

それから、遺伝毒性／発がん性試験でございますが、遺伝毒性試験については、トルトラズリルについて *in vitro* の Ames 試験、前進突然変異試験、染色体異常試験、UDS 試験、*in vivo* の小核試験、³²P ポストラベル試験、T スルホンについて *in vitro* の Ames 試験、前進突然変異試験、UDS 試験、*in vivo* の小核試験が実施されている。いずれも陰性であり、トルトラズリル及び T スルホンは遺伝毒性を示さないと考えられるとしております。

発がん性試験につきましては、慢性毒性との併合試験であるマウスの 24 か月、ラットの 30 か月の 2 試験が実施されている。マウスの試験では発がん性は認められなかったが、ラットの試験においては、16.2mg 投与群の雌で子宮腺腫、腺癌の増加、未分化がんの増加傾向が認められ、良性、悪性をあわせた子宮内膜の総腫瘍発生数が有意に高く認められた。この子宮内膜の腫瘍頻度の増加のメカニズムを検討するため、内分泌系への影響に関する複数の試験が実施されている。その結果、トルトラズリルの投与は、雌ラットのエストロジオール／プロゲステン比をエストロゲン優位にシフトさせ、エストロゲン標的臓器である子宮内膜の腫瘍発生増加をもたらす可能性があることが示された。トルトラズリルの経口投与はラット子宮の DNA に付加体形成を起こさないことを考慮すると、明らかな作用機序は不明であるもののトルトラズリルの子宮内膜発がんホルモンバランスの変調が関与している可能性が示唆された。

これらのことから、トルトラズリルについては遺伝毒性発がん性を示さず、ADI が設定できると判断された。

なお、げっ歯類で認められるプロラクチンの卵巣への影響はヒトでは認められないことが知られ、さらに *in vitro* でヒトのエストロゲン受容体及びアンドロゲン受容体にトルトラズリル及び T スルホンは作用しないことから、ここは検討のところだと思うのですが、ヒトに同様の発がん影響を起こすものはないと考えられるという形にしております。まず生殖毒性と遺伝毒性、発がん性までについてはいかがでございましょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。生殖毒性と発がん性ですが、まず生殖毒性、〇〇先生、この文面でいかがでしょうか。

〇〇〇 これで結構だと思います。催奇形性で NOAEL 1mg ということですが、上の 3mg で母体に対しての増加抑制があるということで NOAEL が 1mg ということから、催奇形性についても、特別の追加の係数を決める必要もないかと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。遺伝毒性については、遺伝毒性を示さないと考えられるということで結論されておりますが、ここはよろしいでしょうか。

なければ、発がん性ですが、ここについてはラットで子宮腺腫、腺癌が誘発されてきているということですが、ホルモンのアンバランスに関与しているということで、遺伝毒性を示すものではないということです。ADI が設定できるということでございますが、ここについてはいかがでしょうか。

先ほどの 15 ページの 6 行目から 7 行目の受容体の話になりますが、先ほどの議論を考えますと、この文章で矛盾はないですか。

〇〇〇 受容体の文章は削除した方がよろしいかと思います。げっ歯類に認められるプロラクチンの卵巣への影響はヒトで認められないことの方が重要だと思いますので、次の文章は外す。

〇〇〇 5 行目の「なお、げっ歯類に認められるプロラクチンの卵巣への影響はヒトでは認められないことが知られて」、そこから後の「さらに」というところは削除ですか。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 これについていかがでしょうか。〇〇先生。

〇〇〇 私は完全にプロラクチンだけで話が済みそうじゃなくて、全体のホルモンの変調というところなので、これがあるとまずいですかね。作用しないということは、子宮の腫瘍を増やさない 1 つのファクターにはならないのでしょうか。それならば入れておいてよろしいかと思います。

〇〇〇 この剤が、例えばホルモン代謝に影響を及ぼす可能性もあったりすると思います。

〇〇〇 直接にホルモんに、レセプターにバインドするものではないということしかこれ

は示していないということなのでしょうか。

〇〇〇 この剤がホルモン受容体を介して影響を及ぼすことが重要な印象を与えてしまいますので、やはりこれは外した方がよいかと思います。

〇〇〇 5行目から7行目を全部削除したらどうですか。既に上でホルモンのアンバランスによる可能性ということを行っているわけですので、あとは非遺伝毒性のメカニズムだということです。閾値が取れるということですね。

〇〇〇 そうですね。そうしたら全部。

〇〇〇 そこで閾値は設定できるということになりますから、受容体のこととか、プロラクチンの卵巣の影響は明確になっているわけではないですので、これを無理やり入れなくても、ADI 設定はできるのではないのでしょうか。よろしいでしょうか。

では、5行目から7行目の3行は削除させていただくことにいたします。

次の項目について説明をお願いいたします。

〇事務局 次は毒性学的影響のエンドポイントとADI の設定の部分でございます。

まず、最も低いNOAEL がございますが、ラット30か月とラット催奇形性のいずれも1 mg/Kg 体重/日という形になっております。

ADI は、これらのNOAEL に基づいて設定するのが妥当であると考えられますが、適用される安全係数が諸外国間で異なっているという状況もあります。これまでの検討を基にしまして、当調査会としまして、安全係数を幾つに適用するか。また、その理由について御検討いただければと思います。

なお、評価書を作成した場合、その要約を添付するということになりましたので、要約の(案)はその後ろに付いています。15ページまで評価書があって、その後ろに要約版が付いております。これをお配りしておりますので、ADI が設定されましたら、評価書の頭に添付するということになるかと思えます。

ちなみに一日摂取許容量、ADI の設定についてのポイントとしまして、15ページに示してありますように、EMEAは30か月の発がん性試験のNOAEL 1 mg/Kg 体重/日に対して、前腫瘍性病変の閾値であることを考慮して500の安全係数。ニュージーランドも同様。オーストラリアではエンドポイントは同じで100の安全係数。こういった中で当調査会は安全係数を幾つに適用するのかということと、その理由を検討していただければということでございます。

以上です。

〇〇〇 事務局から説明がありましたように、NOAEL は慢性毒性/発がん性試験の1 mg/K

g 体重／日です。あとは催奇形性試験の NOAEL の 1 mg/Kg 体重／日、これを取るべきであるということですが、安全係数をどうするかということについて御議論いただきたいということです。いかがいたしましょうか。EMEA、ニュージーランドは安全係数 500 をかけておりますが、オーストラリア政府は 100 をかけているということです。今までのディスカッションで発がん病理の専門家の方たちは、閾値のある子宮がんのメカニズムはホルモンのアンバランスということで、非遺伝毒性のメカニズムですので、そういうことであれば、通常の種差 10、固体差 10 の合計 100 をかけることで十分であろうという議論が前にもなされていたと思います。この辺についていかがでしょうか。安全係数として、100 でよろしいかどうかということですが、いかがでしょうか。EMEA の 500 をかける必然性はないということでもよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

〇〇〇 ありがとうございます。そうしますと、安全係数として種差 10、固体差 10 を採用しまして、ADI は 0.01mg/Kg 体重／日とすることになりますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、まとめさせていただきたいと思います。報告書の文言につきまして、一部修正があります。また文言について確認をしなければいけないことがあります。トルトラズリルの食品健康影響評価については、本調査会において審議を行った結果、トルトラズリルの食品健康影響評価については、ADI として 0.01mg/Kg 体重／日を採用することが適当であると考えられるということでもよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

〇〇〇 ありがとうございます。それでは、ただいまの審議結果に基づきまして、報告書を作成いたしまして、専門委員の先生方の御意見を求めた上でとりまとめたいと思います。

なお、一部確認事項がございますので、これについては座長預かりということにさせていただきたいと思いますが、よろしゅうございますか。

では、そのようにさせていただきたいと思います。事務局は作業をよろしく願います。

〇事務局 わかりました。本日御意見をいただきました内容につきましては、座長の指示をいただきながら事務局で評価書の内容を修正いたしまして、各委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしく願います。

評価書につきましては、委員会に報告後、意見情報の募集の手続をいたします。寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきまして、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

〇〇〇 それでは、次の資料、マルボフロキサシンですね。説明を事務局からお願いいたします。

○事務局 それでは、資料は6と7ということになります。資料6につきましては「マルボフロキサシンを有効成分とする牛及び豚の注射剤（マルボシル2%、同10%）の食品健康影響評価について（案）」ということで、製剤の説明ということになりまして、ADIの設定が可能ということでありましたら、2ページ目の食品健康影響評価にその値を入れるという形になろうかと思えます。

評価書（案）につきましては、資料7になっております。

前回までに一般毒性、遺伝毒性について御検討をいただいております。その際、遺伝毒性について、申請者に *in vitro* で認められた陽性所見について考察をするようにというコメントをいただいております。それについて参考資料1のような回答が来ております。評価書（案）と合わせて事前に送付させていただいておりますが、その参考1を見ていただきますと、1ページ目に別添というのがございまして、ここに説明がされております。最終的には1ページの表1の上4行いきますと、一部の細菌及び細菌を用いる *in vitro* 変異原性では陽性を示したものの、あの作用は薬理作用の延長上のものであり、直接的なDNA損傷作用ではなく、*in vivo* において変異原性は認められなかった。したがって、マルボフロキサシンは哺乳動物に対して変異原性を示すことはないと考えられるということの説明しております。

これに伴いまして評価書（案）の12ページの記述についても、一部修正させていただいております。「マルボフロキサシン修正部分抜粋」というのがあると思えます。その遺伝毒性試験の「P.12中段」に赤字で「なお、マルボフロキサシンは細菌のジャイレースに対し哺乳動物のそれに相当するトポイソメラーゼIIに対するよりも極めて高い相互作用を示すため、低濃度でTA102に変異原性示したと思われる」ということを追加しております。内容について御確認いただければと思えます。

以上です。

〇〇〇 遺伝毒性について申請者にコメントを求めていたということで回答が返ってきたということですね。既にお目通しいただいていると思えますが、この内容について御確認をお願いいたしたいと思えます。

〇〇先生、いかがでしょうか。

〇〇〇 Ames 試験では、ng オーダーで、しかも動物では μg オーダーでなぜこんなに違うのかというのを大変疑問に思っていたのですが、この引用文献の 1991 年という論文を見ますと、バクテリアのジャイレースに対して非常に強いオーダーズ オブ マグニチュード、つまり、非常に強い interaction を示すということが書いてありましたので、これは一応説明がつくと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。そうしますと、当日配布資料の「マルボフロキサシン 修正部分抜粋」の 2 ページの「(5) 遺伝毒性試験」の 25 行目から 27 行目はこういう文章でよろしいですね。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 ありがとうございます。

あと本日御欠席の〇〇先生から何かコメントございますか。

〇事務局 コメントが来ておりまして、申請者の回答を了承するというコメントをいただいております。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、次の項目の説明をお願いします。

〇事務局 それでは、資料 7 の 1 ページを御覧ください。前回未審議になっておりました「吸収、分布、代謝、排泄」の部分でございます。まずこの部分について御説明させていただきたいと思っております。

1 ページから 7 ページまでたくさんありますが、簡単に御説明したいと思います。

まず「ウシにおける投与試験」が行われております。静脈内投与において、 $T_{1/2}$ は 5.72 時間、AUC は $6.97 \mu\text{g}$ 、MRT は 3.77 時間ということで、乳汁中濃度は投与 32 時間で定量限界未満。筋肉内投与におきましては、 C_{max} は用量によりまして、0.59~2.56、 T_{max} は 0.94 なり 0.79 時間。 $T_{1/2}$ は 7.26~8.41 時間、AUC は 3.51~14.83 という形になっております。同じようにウシへの投与試験を実施しています。これは雌雄で見ておる試験です。静脈内投与におけます $T_{1/2}$ は、雄 9.83~12.1、雌では 5.23~7.78 時間。AUC は雄で 20.3~26.2、雌で 10.5~15.1。MRT は雄で 12.7~15.6、雌で 6.41~9.30 時間ということでございます。それから、筋肉内投与におきましては、 C_{max} は雄で 1.55~2.10、雌で 1.34~1.62。 T_{max} は雄で 0.37~0.75、雌で 0.66~0.90 時間。 $T_{1/2}$ は雄で 8.63~12.5、雌で 7.51~9.10 時間。AUC は雄で 10.5~24.8、雌で 10.5~14.9 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ となっておりました。

次ですが、またウシで同様に投与試験を実施しておりまして、乳牛と子ウシの比較をしております。乳牛につきまして、 $T_{1/2}$ は用量1、2、4 mg/Kg 投与で、それぞれ5.0、4.0、4.1時間。AUCは4.7、10.9、12.8。一方、子ウシにおきましては、 $T_{1/2}$ は4.4、4.3、4.2時間。AUCは5.0、10.9、19.4ということでした。

同じくまたウシに投与試験を実施していきまして、 $T_{1/2}$ は、10.5時間。分布容積は10.5L/kg。最終投与後50時間の組織中濃度は腎臓で $0.53 \mu\text{g/g}$ 、それ以外の組織中濃度は $0.3 \mu\text{g/g}$ 未満。未変化体の尿糞中排泄率は尿で63-65%。糞で60.2-9.7%でありまして、総排泄率は69.4-74.9%ということでした。

3ページの2段落目もウシで投与試験を実施していきまして、乳牛に ^{14}C 標識マルボフロキサシンを投与して5日間皮下投与しております。最終投与後の2、4、8日までの尿中排泄率はそれぞれ46.74、41.16、45.77%。糞中排泄率は、それぞれ43.57、50.22、50.55%ということでした。

それから15行目ですが、組織中濃度の最高値は最終投与後2日の肝臓で $0.1 \mu\text{g-eq/g}$ 。18行目になりますが、最終投与後2日で筋肉、腎脂肪、大網脂肪中の濃度は定量限界。19行目になりますが、胆汁中濃度につきましては、最終投与後2日で $0.04 \mu\text{g-eq/g}$ ありましたが、4、8日には定量限界未満ということでした。

また、ウシに対する投与試験が行われておりまして、これも ^{14}C 標識マルボフロキサシンを5日間皮下投与した試験です。

30行目になりますが、尿中及び糞中排泄は、それぞれ72-81%、5-13%ということでした。

35行目になりますが、最終投与96時間の組織中濃度は肺、最終投与部位の筋肉、筋肉でそれぞれ 0.03 、 0.03 、 $0.02 \mu\text{g-eq/g}$ であって、192時間においては、検出限界以下ということでした。

大網脂肪、腎脂肪につきましては、最終投与後96時間には検出限界未満ということでした。

「ブタにおける投与試験」が行われております。

ブタにおいて単回静脈内投与と筋肉内投与が行われております。

10行目になりますが、静脈内投与におきましては、 $T_{1/2}$ はそれぞれ8.24、7.77時間ということでした。筋肉内投与においては、2、4、8mgの投与群でそれぞれ C_{max} が1.430、2.961、5.074 $\mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} は0.80、0.69、0.54時間。 $T_{1/2}$ は9.48、10.30、10.60時間でした。

同じくブタに対しての投与試験が実施されておりました、¹⁴C マルボフロキサシンを 5 日間筋肉内投与した試験がございます。

26 行目ですが、初回投与後 Cmax は 1.13-1.33、Tmax は 0.25- 1 時間。

27 行目ですが、最終投与後の Cmax は 0.92-1.42 μ g-eq/mL。Tmax は 0.5- 2 時間。

29 行目になりますが、尿糞中の排泄率は、それぞれ 51-60 %と、27-29 %でございます。

35 行目になりますが、最終投与後 4 日以降の肝臓、腎臓以外の組織は検出限界付近、または未満ということでございます。

39 行目「イヌにおける投与試験」が行われております。

5 ページの 5 行目、単回経口投与試験が行われておりました、6 行目 Cmax は 1.4 μ g/mL、Tmax は 2.5 時間。

7 行目、投与量の 40%が尿中に未変化体として排泄。単回皮下投与における動態は経口と同様であったが、Tmax は約 1 時間と短かった。

「血漿たん白質結合試験」でございますが、15 行目になりますが、たん白結合率はヒト 5.7 %、イヌ 9.1 %、ネコ 7.3 %、乳牛 32.5%、ウマ 3.5 %、ブタ 3.7 %でした。

それから「子ウシ、乳牛、ブタ、イヌ、ラットにおける投与試験」ですが、25 行目になりますが、ウシの経口投与で排泄物中の未変化体の割合は 89-96 %。

33 行目になりますが、乳牛の皮下投与において、排泄物中の未変化体の割合は 97-99 %。乳汁中では投与後 1 日に未変化体が 80-93 %。

ブタ筋肉内におきましては、尿中の未変化体が 83-88 %。糞中には未変化体が 93-98 %。イヌでございますが、尿中の未変化体が 76.8%。

ラットですが、尿中の未変化体が 70-81 %で、糞中に未変化体が 80-96 %。

更に「ウシにおける残留試験」です。

ウシにマルボフロキサシンを 2 mg/Kg 体重/日を 5 日間筋肉内投与しております。

9 行目ですが、腎臓以外の組織では投与後 3 日で定量限界未満、または付近になったということです。

12 行目、同様にウシに投与試験を実施しておりますが、こちらは 17 行目になりますが、8 日目には腎臓以外の組織で定量限界未満になっております。

同じくウシに同様に残留試験を実施しております、今度は乳汁を見ております。24 時間には全例で定量限界未満。同じ試験がもう一つ実施されておりました、これでは 26 行目になりますが、2 回目というのは、2 回目に搾ったということで、24 時間後に相当しますが、24 時間後には 0.33 μ g/mL。5 回目、これは 60 時間後ということになりますが、0.00

3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり、定量限界付近となっております。

29 行目に「ブタの残留試験」が得られております。ブタに 2 mg/Kg 体重/日を 5 日間筋肉内投与しております。

35 行目になりますが、最終投与後 3 日において腎臓で定量限界付近、または未満となり、その他の組織は定量限界未満ということでございます。

39 行目、同じ量でブタの試験が行われております。

7 ページになりますが、4 行目です。筋肉では 4 日以降、肝臓、脂肪では 6 日に定量限界未満となったという試験内容でございます。

多岐にわたった多数の試験を行っておりますが、説明は簡単でございましたが、確認をお願いいたします。

〇〇〇 未審議になっていました「吸収、分布・代謝・排泄」です。少し量が多くなっていますが、内容について御確認、御検討いただきたいと思えます。〇〇先生、いかがでしょうか。

〇〇〇 かなりたくさんの方がデータが示されております。ただいま御紹介いただいた内容は非常に適切なポイントを突いておられた御説明だったように思います。

ウシを使った投与試験、1 ページ目、2 ページ目、3 週齢のモリベリエール種、あるいは乳牛を使った試験が行われておりまして、ここに記述されている動態パラメーターというのは、個々の動物種、あるいは投与方法によっては勿論違いますが、適切かどうかという判断は難しいのですが、特に著しくおかしい例ではなかったように拝見をさせていただきました。

3 ページ目もウシになりますが、いわゆる残留組織からの消失というのを見てみましても、特に著しく長期間にわたってマルボフロキサシン、あるいはその代謝物の残留が認められているというものではなかったと判断をさせていただきました。

それから、ブタにつきましても、同じような動態パラメーターについての測定がされておりますが、特に種間での非常に大きな違いというのは見受けられませんでした。

それから、4 ページ、5 ページですが、イヌにおきましても、同等だと判断しました。特に生物学的利用率が非常に高いというのが印象的でした。

血漿たん白質との結合試験ですが、乳牛に対して非常に高いたん白結合率を持っているという印象を受けました。その理由につきまして、私自身よくわかりませんが、血漿中のたん白成分の違いが非常に大きな要因になっているのではないかと推定されます。*in vitro* の試験ということでございます。

それから「子ウシ、乳牛、ブタ、イヌ、ラットにおける投与試験」ということで、5 ページですが、特に代謝物の排泄経路並びに排泄経路における代謝物の割合ということで、未変化体の排泄が非常に大きいというのが特徴であると思います。

6 ページ以降になりますが、残留試験ですが、筋注された場合は、当然筋注部への高濃度の残留が初期段階では起こりますが、時間の経過とともに、速やかに減衰しているということであると。したがって、高度残留性があるという印象は受けませんでした。

また乳汁中の濃度につきましても、5 回までの搾乳試験において、60 時間で定量限界以下。あるいは定量限界付近となったということで、それも当然であると判断させていただきました。

以上が内容の確認なのですが、数値で幾つか御確認をいただきたいというところがありますので、最後にそこについて説明を追加させていただきたいと思います。

3 ページの 6 行目ですが、胆汁の数値 1.91、腎臓が 4.50 であると思います。

13 行目の糞中排泄率についてですが、55.55 というのが 44 と記載されておりました。

15 行目、乳汁回収率もわずかなのですが、0.13% ということで、0.1 を 0.13 と変えていただきたいと思います。

飛びまして、5 ページ目の 32 行目になりますが、腎臓から未変化体が出て、極性物質の排泄パーセントですが、11 ではなくて 9 ではないかと思います。

37 行目にありますが、肝臓及び腎臓での未変化体ですが、54-97 %。99 を 97 に変えていただきたいと思います。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。そのほかございませんでしょうか。

〇〇〇 教えてほしいのですが、よろしいですか。

これは後で微生物学的な ADI のときにいろいろも問題になると思うので教えてほしいのですが、要するに、経口投与したときに消化管の大腸にどのくらい行くかということを見たいと思って一生懸命見ているのですが、普通に比べると非常に経口投与のデータが少なくてわかりにくいのですが、例えば先生、普通未変化体とその割合から計算していくと、かなり未変化体が両方に出ているのですが、例えば糞中にどのくらい出るかということから、どのくらい実際に行くのかを計算してみようと思ってもなかなかできないのですが、先生どのくらいになりますかね。

〇〇〇 突然言われてもあれなのですが、実はこの記載の中で何%排泄されているというパーセントというのは、尿中排泄率と糞中排泄率、後ろの方で未変化体が例えば 80 数%、

尿中にも 80 数%となっていますね。これは糞中に出ている総放射能のうちの 80%ということになります。したがって、これは尿排泄型だと思いますので、糞中排泄量というのはかなり低いので、勿論低いからと行ってゼロというわけでも勿論ありません。

〇〇〇 そういうことでよいのですか。確かに経口投与をしていたときに、3 ページで見ますと、ヘレフォードのものでは糞中で未変化体が 5-13 ですね。そういうように非常に少なくなっているのですが、子ウシ、子ブタの 5 ページにいけますと、経口しますと、未変化体の糞中排泄率は例えば 96 くらいに上がっているということを見ると、私もよくわからないので、評価としてお聞きしているのですが、また別のものを見ますと、ホルスタインで見ると、静脈内投与したときの、例えば 2 ページの記載では、糞中排泄が 6.2-9.7 になる。そうすると、ほとんどのものが未変化体で静脈内投与のときには比較的未変化体が出るのが少ないのに、経口投与が多いというのは、余り吸収されないのかなど。そんなことを思いながら、どのくらいになるのだろうか。そうすると、最後のときに計算で 0.3 と、その根拠もありますが、そこをどう考えていったらよいのかと、ちょっとお聞きしたいのです。

〇〇〇 絶対生物学的利用率というのを参考にさせていただくとよいのですが、結局、経口投与された場合と、静脈内投与された場合に、吸収率がどれだけ高いかということになります。したがって、利用率が高いということは吸収率が高いということになりますから、糞中に排泄していた量というのは、未変化体で出ているかどうかというのは代謝物を検索すればわかるのですが、吸収されないで出てきたのではなくて、吸収されて、例えば経口投与ですと、消化管吸収されたものは肝臓へ行って、全身血を回って、腎臓あるいは肝臓、胆汁系で排泄されることになります。したがって、肝臓を経由したものは胆汁から糞中に出てきますから、その糞中に出てくる代謝物を分析することと、それから、静脈内投与の場合は、消化管吸収というファクターがありませんので、直接全身血に入って、肝代謝、あるいは代謝を受けるものであれば代謝を受けて糞中に排泄されていきます。したがって、その利用率が高いということは、直接経口するときには出たのではなくて、吸収されて代謝を受けて、あるいは受けないで未変化体として出たというように。

〇〇〇 私も最初そう思っていたのですが、生物学的利用率ですと、例えば経口と静脈を比べて AUC を取るとかなのに、絶対と書いてあるので変だなと思って原文を読んだのですが、これは投与量に対する AUC でやっているだけじゃないのですか。これは経口がないのです。だから、単なるこれと予測できるものに対して、そのくらいだったということのように思う。違いますか。これは経口にありましたか。

〇〇〇 確認をさせてください。

〇〇〇 使い方が違うのですよ。普通、私らがやるときのバイオキネティックスの使い方とちょっと違っているような気がしたのです。

〇事務局 事務局から見た範囲でいきますと、尿中と糞中の割合を見ている部分では、経口はなかったと思います。

〇〇〇 したがって、投与量に対しての計算ですね。ここに書いてある絶対的な利用率というのは、そんな感じがします。

〇〇〇 それでないと出せませんね。先生のおっしゃるとおりだと思います。

〇〇〇 どういたしますか。

〇〇〇 私もやらなければいけないことかもしれないのですが、先生だけに言うのは変ですが、教えていただいたかったことは、最後に問題になるので、せっかくここまでして先生にちょっと、どのくらい糞中に未変化体が行くかということをお教えしてほしいのです。想像できるかなと思って、バリエーションもあってなかなか難しくて。

〇〇〇 〇〇先生、時間をかけて見ていただくということになるのでしょうか

〇〇〇 理屈からすれば、先ほど私、理屈からでのお話で内容について整合性がとれていませんでした。申し訳ございませんでした。

先生がおっしゃるように、実際にその糞中内の絶対量を測定して、例えばある日にちの中で糞等に占める未変化の量から求めるとか、実際の値ということになってしまいますが、そういう形でしか単純には求められないのかと。

〇〇〇 そうなのですよ。先生もされているからよくわかるのですが、農薬などをやるときには、必ずそれがあつたじゃないですか。排泄量があつて、簡単にわかつたのですが、これが非常にわからないのは、1例ここにしかなくて、しかもこれは引用文献の番号が間違っているのです。5ページから6ページ、これは13-⑤ですね。引用文献は10-5じゃないですね。13-⑤です。これは10-⑤ではないです。10-⑤はミルクです。

〇事務局 10-⑤が13-⑤ということですか。

〇〇〇 だと思います。

〇〇〇 10-⑤のような気もするのですが、特に私の方には記述がないので、先生のご指摘が合っているのかもわからないのですが、実際に原文を見て確認をしてみます。

〇〇〇 確認をしてください。

〇〇〇 ^{14}C の標識の位置を欄外に明らかにしておいていただけませんか。

〇〇〇 吸排で何かございますか。なければ次にとっているのですが、もう17時です。

事務局 どういたしましょうか。

〇〇〇 農薬ではあまり牛の代謝実験は実施しないのですが、動物薬の場合は、牛で実施する代謝実験というのは、どういうデータが欲しくて行うのですか。残留のことだけ、乳汁移行だけですか。そうじゃなくて、代謝全般にわたる問題があるのか。あるいは発がん物質が代謝産物として出てくるということを見なければいけないのかという話のところ、よくわからない。

〇〇〇 標的動物ですね。この薬剤が使用される動物ですので、全身の体内分布を見た上で、休薬期間を置いてからどのくらいで消えていくのか。そのデータを見ない限りは、例えば乳肉中の残留基準値が求められませんね。

〇〇〇 そのためですね。

〇〇〇 そうです。したがって、乳汁に移行するのがどのくらいなのか。どのくらいの休薬期間を置いてあれば、どのくらい減っていくかというのを見た上で、乳汁中だったら何 ppb の MRL として十分だと計算するためにどうしても必要になります。

〇〇〇 primary にはそうだと思いますが、出てくるデータを見て我々が使えるのは、これを例えばどうだと。基本的には休薬期間とか残留量を決めるためのものです。

〇〇〇 そのためのデータです。

どうでしょう。

〇事務局 今日はもう 17 時ということなので。

〇〇〇 生殖毒性は、前回、〇〇先生お休みになっているので、次回はいらっしゃられるのですか。もし来られないようでしたら少しでもやっておくと。

〇事務局 次回は 3 月 13 日です。

〇〇〇 大丈夫ですか。

〇〇〇 今のところは来る予定です。

〇〇〇 それでは、やめましょう。

ほかに今日中にやっておかなければいけないことはありますか。

〇事務局 特にはございません。次回は 3 月 13 日で、これは 14 時からとなりますので、今日できなかった部分から先については、3 月 13 日にお願いしたいと思います。

〇〇〇 それでは、マルボフロキサシンについて、次回は生殖毒性からということですね。

〇事務局 代謝の部分の確認をした上で生殖毒性からということになります。

〇〇〇 3 月 13 日火曜日 14 時からということですか。

それでよろしいでしょうか。確認評価部会を言わなくてよろしいですか。

○事務局 確認評価部会は今のところ予定として、来週の 28 日の午後 2 時からを予定しておりますので、関係の先生方はよろしくお願いたしたいと思います。

○○○ それでは、本日の議事はすべて終了したということでございます。

専門委員の皆様方から何か御発言ございますか。なければ以上をもちまして、閉会とさせていただきます。ありがとうございました。